

Departament de Cirurgia
Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)

NATÀLIA MONTERO GAIG

Direcció: Dr. Xavier León.

Coordinació: Dra. Elena Català.

**BLOQUEIG PARAVERTEBRAL TORÀCIC
ECOGUIAT PER A CIRURGIA ONCOLÒGICA
DE MAMA. EXPERIÈNCIA EN 43 CASOS.**

Treball de Recerca

2013. Convocatòria Setembre

INDEX

Introducció	4
Revisió i actualització bibliogràfica	6
Hipòtesis	19
Objectiu del treball	20
Material i Mètodes	21
Resultats	28
Discussió	38
Conclusions	42
Bibliografia	44

INTRODUCCIÓ

El càncer és la segona causa més freqüent de mort en els països desenvolupats, després de la malaltia cardiovascular.¹ Malgrat que la majoria de càncers es desenvolupen en l'edat avançada, la població dels països rics està evolucionant cap a l'envelliment amb el consegüent augment de risc de les malalties relacionades amb l'edat, incloent el càncer.

El càncer de mama és la major causa mundial de malignitat en les dones, i la segona causa de mort relacionada amb el càncer. La cirurgia d'extirpació és el tractament primari del càncer de mama. Les pacients sotmeses a cirurgia oncològica de mama pateixen encara un alt percentatge de nàusees i vòmits postoperatoris (NVPO) i dolor o restricció al moviment per causa del dolor. El dolor postoperatori continua essent infratractat i és conegut que el mal control d'aquest dolor contribueix a l'augment de risc de desenvolupament de dolor crònic.²

El millor control d'ambdós aspectes condueixen a una millor i més ràpida recuperació, millor eficiència del procés assistencial i major satisfacció dels pacients. L'anestèsia general (AG) i el control del dolor mitjançant opioides endovenosos continua sent una estratègia comú pel control del dolor, malgrat que són coneguts els seus efectes adversos com nàusees, vòmits i sedació. Les tècniques anestèsiques locals i regionals tenen beneficis demostrats en el control del dolor postoperatori en diferents situacions clíniques, malgrat això la seva eficàcia en la cirurgia de mama continua sent controvertida.

En una era que destaca per l'increment de la pressió per reduir despeses sanitàries i simultàniament mantenir l'alta qualitat en la cura del pacient, probablement sigui l'anestèsia regional una bona estratègia per assolir aquesta transició amb bones garanties. El bloqueig paravertebral toràcic (BPVT) pot ser una alternativa a l'anestèsia general per a la cirurgia oncològica de mama. S'ha reportat un major control del dolor i menor existència d'efectes adversos relacionats amb l'analgèsia postoperatoria basada en opioides.^{3,4,5}

Per tant, es pot considerar el BPVT una alternativa molt avantatjosa per als pacients sotmesos a cirurgia de mama tenint en compte la necessitat d'un ràpid recovery i uns millors resultats també a llarg termini, en termes de disminuir el risc de cronificació del dolor i probablement també, pendent d'una major evidència en un futur immediat, a reduir la recurrència tumoral.

REVISIÓ I ACTUALITZACIÓ BIBLIOGRÀFICA

Al voltant del 40% dels pacients sotmesos a cirurgia de mama pateixen dolor agut postoperatori, una alta incidència que indica l'existència d'un infratractament. A més, el mal control d'aquest dolor postoperatori provoca demora en la recuperació, ampliant les estàncies hospitalàries i la despesa sanitària, i es considera un factor de risc de desenvolupar dolor crònic persistent en les dones.^{6,7}

A més del dolor, altres símptomes, com les nàusees i vòmits, són habituals en el període postoperatori immediat. La incidència de nàusees i vòmits postoperatoris (NVPO) en les primeres 24 hores postoperatories de la cirurgia de mama és d'aproximadament el 60%.⁸ El dolor i les NVPO poden perllongar la recuperació i l'estància hospitalària, i són les causes més habituals de reingrés en la cirurgia ambulatoria.⁹

Tradicionalment la cirurgia oncològica de mama es realitza sota anestèsia general (AG). Les NVPO s'han descrit àmpliament associades a la cirurgia de mama, però sobretot també amb l'AG, probablement amb més significació que com a causa inherent al procediment quirúrgic.^{10,11} A més, l'estratègia estàndard del control analgèsic basat en opioides i antiinflamatoris dista molt de l'ideal, doncs la seva eficàcia és subòptima i és freqüent la presència d'efectes adversos.¹²

Entre les avantatges demostrades de l'anestèsia regional s'inclouen la reducció de la resposta neuroendocrina de l'estrès, milloria del control del dolor postoperatori, milloria de la funció pulmonar postoperatoria, reducció de la morbiditat de causa cardíaca i reducció del risc trombòtic.¹³

L'anestèsia regional també té una gran implicació en la reducció de la despesa mèdica, mitjançant la disminució de la necessitat de opioides en el postoperatori, antiemètics i hospitalitzacions.

S'han buscat formes alternatives d'anestèsia en cirurgia de mama amb l'objectiu de reduir els efectes indesitjables de l'AG. Les tècniques d'anestèsia regional, com l'analgèsia epidural toràcica, ofereixen una millor qualitat analgèsica en comparació amb els opioides sistèmics en cirurgia abdominal i toràcica.¹⁴ En els darrers anys, hi ha hagut un increment en l'ús del bloqueig paravertebral (BPV) per a l'anestèsia intraoperatoria, també com una alternativa a l'AG en la cirurgia de mama.

El BPVT suposa la injecció d'anestèsic local a l'espai paravertebral, que té una localització adjacent a la vèrtebra proper a la zona on emergeixen els nervis des del foramen intervertebral. L'espai paravertebral està conformat per tres territoris frontera; a nivell anterior, per la pleura; a nivell medial pel cos vertebral i, posterolateralment, pel lligament costotransvers (Figures 1 i 2).

Figura 1. Tall transversal que mostra l'espai paravertebral toràcic emmarcat amb interlineat vermell.

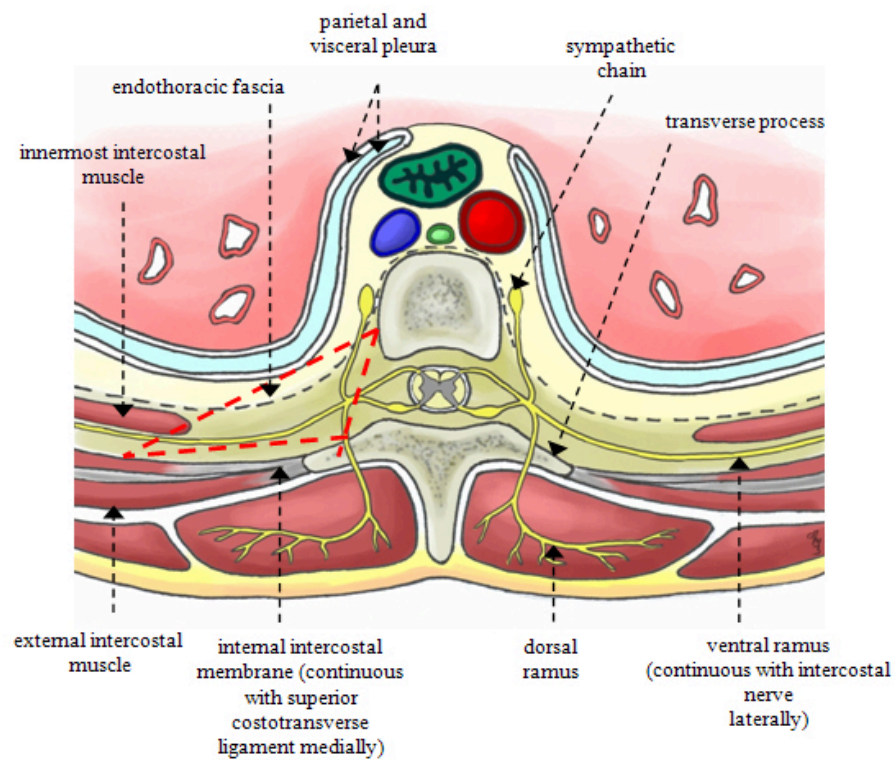
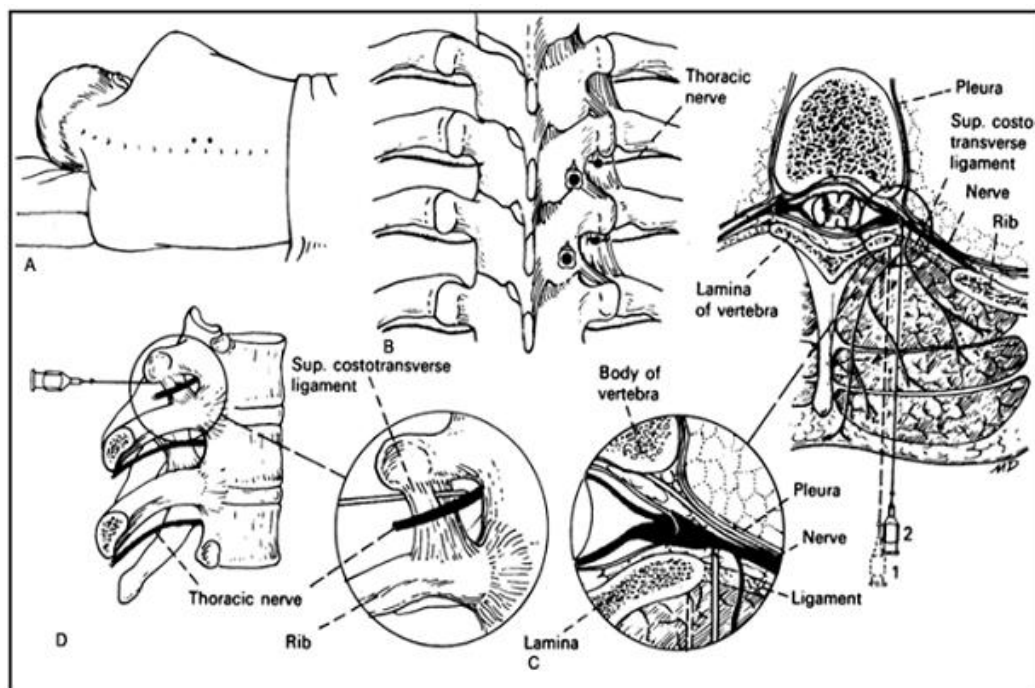


Figura 2. Relacions anatòmiques i seqüència resumida del BPV toràcic



El bloqueig suposa l'anestèsia de les branques dorsals i ventrals de les arrels nervioses que emergeixen del foramen intervertebral, i també de les branques simpàtiques pre i postganglionars resultant, per tant, en un bloqueig nerviós ipsolateral somàtic i simpàtic en múltiples i contigus dermatomes en direcció cranial i caudal del punt de punció.

En el cas de la cirurgia que ens ocupa, el BPV toràcic que englobi les arrels toràciques de T2 a T5 implicarà evidentment la zona incisional de la mama, i la zona axil·lar, necessària en el cas que s'efectuï també buidament ganglionar (Veure Figura 3).

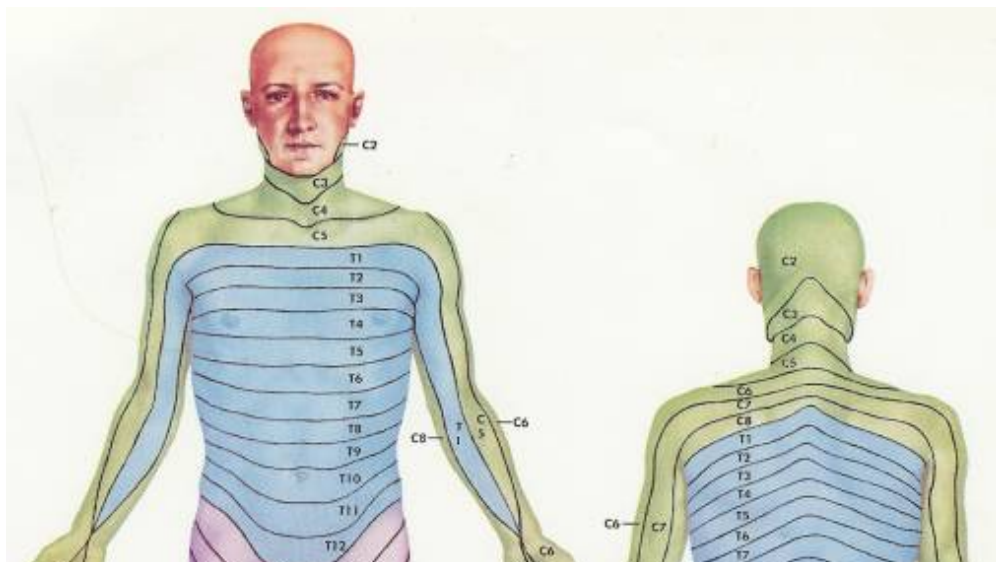


Figura 3. Imatge anterior i posterior dels dermatomes cervicals i toràcics, que resumeix la innervació a nivell cutani dels nervis dorsals.

Eason and Wyatt¹⁵ van demostrar que almenys 4 espais intercostals eren coberts amb una única injecció de 15ml de bupivacaïna, mentre que més recentment¹⁶ amb el mateix volum referien bloqueig somàtic unilateral de 5 dermatomes (rang 1-9) i bloqueig simpàtic de 8 dermatomes (rang 6-10). No sembla que hi pugui intervenir un component de dependència gravitacional, però la majoria d'estudis mostren una tendència per l'extensió caudal del bloqueig.¹⁶⁻¹⁹

No hi ha dades publicades comparant la distribució de l'anestèsic després de la injecció única versus múltiples llocs d'injecció paravertebral. L'evidència actual suggereix que la injecció única de 15-20ml de bupivacaïna o bé 0,3 ml/kg és tan efectiva com la injecció múltiple de 3-4 ml per cada nivell. L'efecte de buscar grans volums de anestèsia local per a una injecció única no es prou conegut, però podria predisposar a un bloqueig sensitiu bilateral o extensió ipsilateral epidural,²⁰⁻²² per la qual cosa si es busca una extensió unilateral àmplia de bloqueig toràcic (que en el cas de cirurgia de la mama no serà necessari) podria ser preferible fer una injecció a múltiples espais contigus o bé a dos espais separats per diversos dermatomes.

Molts estudis han mostrat l'alta eficàcia del BPVT en cirurgia de mama. Malgrat que qualsevol forma d'anestèsia regional sempre tindrà una taxa de fallida superior a l'AG, diferents assajos clínics randomitzats demostren una alta eficàcia del BPVT – entesa com presència completa o parcial de bloqueig en rang entre el 87 i el 100%.

Tot i això, cal dir que les conclusions extretes estan limitades per la poca quantitat i qualitat de l'evidència, només s'han pogut identificar 8 assajos clínics randomitzats que congreguen un total de 208 procediments amb BPVT.²³ Múltiples estudis reporten que el BPVT presenta una alt potencial en reduir el dolor i també els efectes deleteris relacionats amb els opioides que s'ha utilitzat en conjunció amb l'AG o amb sedació.^{3-5,20,24-28}

Grups com Dabbagh²⁹ reporten percentatges de dolor en les primeres 6 hores del postoperatori significativament menors en el grup de BPVT en comparació amb els que rebien AG. Hadzic et al³⁰ declaren que menys pacients amb BPVT en comparació amb AG presenten dolor moderat o sever, per la qual cosa la majoria de BPVT poden estalviar el seu pas per una unitat de cures postanestèsiques. Malgrat això, les puntuacions de dolor a les 24, 48 i 72 hores no han sigut significativament diferents entre grups.^{25,30}

La intensitat del dolor agut postoperatori, el tipus d'intervenció quirúrgica, la inclusió de limfadenectomia, i la radioteràpia han estat considerats els factors més importants relacionats amb el tractament de dolor crònic en pacients amb càncer de mama.^{31,32} L'alleujament del dolor agut s'associa a un menor risc de desenvolupament de dolor crònic en la zona quirúrgica. Síntomes de dolor crònic en la zona quirúrgica i en el braç ipsilateral són prevalents en el primer any després de cirurgia de mama.

La intensitat del dolor postoperatori i el major requeriment d'analgèsics durant els primers dies després de la cirurgia, sembla jugar un rol prou important en el desenvolupament d'aquest dolor crònic postoperatori.^{2,32-34}

La correlació entre el consum d'analgèsic de rescat durant els primers 14 dies postoperatoris i el dolor al repòs, i també dolor a l'axil·lar en el primer any del postoperatori va a favor del concepte que el dolor precoç significant predisposa a símptomes de dolor crònic.

Clàssicament, s'havia observat el fet que el dolor crònic era més comú després de cirurgia conservadora de mama que en els casos de cirurgia radical.³⁵ Estudis recents demostren que els BPVT preincisional redueix el dolor al moviment i els símptomes de dolor crònic als 12 mesos de la cirurgia, independentment de si la cirurgia incloïa dissecció axil·lar.²⁸

Per tant, sembla cert que aquells pacients, tinguin o no afegit el buidament axil·lar en la cirurgia de mama, que experimenten dolor agut postoperatori de forma perllongada i requereixen opioides i addicionalment analgèsics en els primers 14 dies del postoperatori, estaran predisposats a desenvolupar dolor crònic.

El que continua sent indefectible és que la radioteràpia és sense dubte un factor de risc per desenvolupar dolor crònic.

6 estudis randomitzats reporten sobre les diferències del BPVT i l'AG en termes de NVPO. 3 d'ells presenten un risc relatiu combinat de 0.25 (95% CI:0.13-0.50) a favor del BPVT.^{3,4} De la resta, 2 d'ells reportaven que les nàusees es presenten significativament amb menor freqüència després del BPVT en comparació amb l'AG;^{25,30} i 1 d'ells no presentava diferències entre els grups.²⁶

Pocs assajos clínics estudien la implicació del BPVT en aspectes més enllà de la clínica. La majoria demostra una significant reducció de l'estància hospitalària i alts nivells de satisfacció dels pacients amb el BPVT quan es compara amb l'AG.²⁵

Les complicacions associades al BPVT varien entre el 2,5 i el 13% segons els estudis, i són derivades de la seva localització anatòmica; per tant, es poden presentar en forma de punció pleural amb o sense pneumotòrax, punció vascular, dany neurològic, hipotensió per bloqueig simpàtic o derivades de l'extensió no desitjada de l'anestèsic local (síndrome de Horner, bloqueig epidural, anestèsia del plexe braquial, absorció vascular, etc.).³⁶

La utilització de tècniques regionals sota control ecogràfic ha sigut anunciada com un dels més importants desenvolupaments en el camp de l'anestèsia locorregional.³⁷ Les avantatges potencials derivades de guiar la punció amb observació a temps real són evidents i, malgrat la manca d'evidència, avui ningú nega que la visualització directa mitjançant l'ecografia ha sigut beneficiosa per la majoria de tècniques d'anestèsia regional.

Des de la primera descripció del BPVT ecoguiat per Hara et al³⁸ justament en cirurgia de mama, hi ha hagut un nombrós seguit d'estudis prometedors en cadàvers^{39,40} i en pacients vius sotmesos a cirurgia de mama.^{41,42} En la majoria dels casos (>80%), l'espai paravertebral pot observar-se satisfactòriament mitjançant ultrasonografia, per la qual cosa no existeixen comparacions amb el mètode tradicional basat en referències anatòmiques i és raonable suggerir que el BPVT ecoguiat permet, en mans expertes, garantir el correcte posicionament de la punta de l'agulla.

La incidència de punció pleural i pneumotòrax mitjançant les referències percutànies del BPVT s'han descrit de l'1,1% i el 0,5%, respectivament.⁴³ Semblaria intuïtiu suggerir que la tècnica guiada per ecografia, durant la qual l'anestesiòleg pot veure i per tant evitar la pleura parietal, reduirà la incidència de punció pleural, encara que no hi ha evidència per confirmar aquesta afirmació. Un nombre prou important d'estudis sobre cadàver de la tècnica controlada per ecografia han observat la col·locació de catèters a la cavitat pleural, així que malgrat que es pot controlar la punta de l'agulla, la posició final del catèter mereix una altra consideració.^{39,44}

Malgrat que el BPVT podria considerar-se més segur que altres tècniques com la l'analgèsia peridural toràcica, i que el control mitjançant l'ecografia a temps real incrementa aquest perfil, encara és desitjable un major refinament de la tècnica i necessitat d'estudis prospectius per confirmar amb evidència aquesta major seguretat del BPVT.

No s'ha trobat a la literatura cap estudi amb mortalitat atribuïda directament al BPVT; les úniques incidències reportades en els assajos clínics randomitzats han sigut 1 cas de punció pleural i un altre cas amb extensió peridural del bloqueig.

Malgrat que més d'un 95% de les dones diagnosticades de càncer de mama no tenen una evidència clínica de metàstasi a distància en el moment del diagnòstic, el càncer de mama continua sent el segon de la llista en mortalitat. Els investigadors continuen desenvolupant i refinant els tractaments sistèmics adjuvants i neoadjuvants amb l'objectiu d'obliterar la malaltia disseminada abans que esdevingui una càrrega metastàsica letal. La importància d'aquests tractaments subratllen la probabilitats estadística que tenen molts pacients d'albergar malaltia micrometastàsica al moment de la presentació clínica.

Deixant de banda l'alta complexitat biològica de les vies que condueixen a la metàstasi, sembla clar que les cèl·lules tumorals creixen a causa de sembra durant la resecció quirúrgica o per una taxa incrementada després de la cirurgia. Diferents estudis suggereixen que molts esdeveniments crítics, cel·lulars i moleculars, del procés metastàtic poden estar significativament influenciats durant el temps posterior immediat a la cirurgia. És el perioperatori, per tant, un target clau per una oportunitat de finestra terapèutica per a l'eradicació de la micrometastasi.

Addicionalment, aquells esdeveniments que són crítics i part d'una recuperació d'una cirurgia, com la inflamació, cicatrització de ferides i la resposta neuroendocrina de l'estrès, poden també tenir la seva influència en determinar la probabilitat de la recurrència tumoral després de la cirurgia.

L'establiment o progressió de la malaltia metastàsica depèn d'un complex balanç de múltiples activitats moleculars i proteòmiques. Moltes d'aquestes vies estan pertorbades per la cirurgia, l'anestèsia i la resposta fisiològica a la cirurgia.⁴⁵

S'han identificat almenys 3 factors perioperatoris (dades in-vitro i estudis en animals) que afecten l'activitat cel·lular antitumoral: la resposta neuroendocrina a la cirurgia, els agents anestèsics volàtils i els opioïdes. La cirurgia per se, que allibera cel·lules tumorals a la circulació,⁴⁶s'associa a immunosupressió per alteració de les cèl·lules T citotòxiques i les cèl·lules Natural Killer (NK).^{47,48}

Aquesta disfunció immune mediada per cèl·lules s'uneix a l'alliberació de citoquines, prostaglandines i altres mediadors que poden facilitar l'angiogènesi, la invasió tumoral i la metàstasi.⁴⁹⁻⁵²

L'anestèsia general perjudica nombroses funcions immunològiques, alterant la funció dels neutròfils, macròfags, cèl·lules dendrítiques, i cèl·lules T i NK.^{53,54} Més concretament, els anestèsics volàtils indueixen apoptosi dels limfòcits, redueixen la citotoxicitat i l'activació a través d'altres mediadors dels NK.⁵⁵

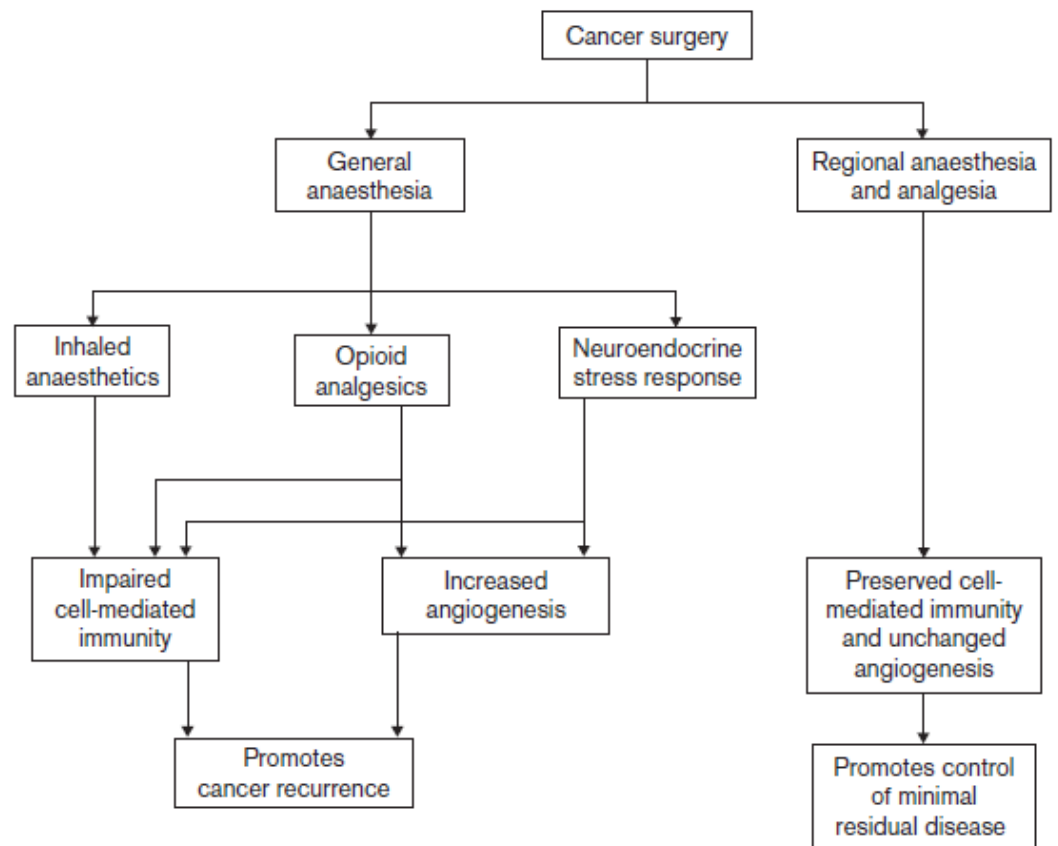
Concretaments els opíodes, inhibeixen també la funció immune cel·lular i humoral^{54,56} ; a més de ser la morfina proangiogènica i haver-se demostrat ser promotora de creixement de càncer de mama en rosegadors.⁵⁷

Resumint aquests tres factors, ha sigut famós l'estudi de Deegan⁵⁸ on l'anestèsia per cirurgia de mama mitjançant propofol i bloqueig paravertebral demostrava una diferència en resultats experimentalment associats a la recurrència tumoral en comparació a l'anestèsia amb sevoflurane i analgèsia opioide sistèmica

Estudis en animals indiquen que l'anestèsia regional i l'òptima analgèsia postoperatòria són factors independents que redueixen la càrrega metastàsica.^{48,59,60} Estudis retrospectius en humans, també suggereixen que l'analgèsia regional pot reduir el risc de recurrència després de cirurgia oncològica.

Més d'un grup^{61,62} ja ha demostrat que en pacients sotmeses a cirurgia oncològica de mama, l'anestèsia regional redueix la recurrència tumoral en 4 vegades en aquells que rebien BPVT enfront l'ús de morfina per l'analgèsia postoperatòria.

Figura 4. Proposta dels mecanismes patofisiològics de l'alteració immunitària secundària a l'anestèsia.



HIPÒTESI

1. Hipòtesi principal

El nou protocol de la cirurgia de mama basat en la utilització del BPVT com a tècnica anestèsica única acompanyada de sedació, en cas de necessitat, obté millors resultats comparat amb la literatura en quant a control del dolor i NVPO, tant en el postoperatori immediat com en les primeres 24 hores.

2. Hipòtesis secundàries

El millor control del dolor (i menor ús de mòrfics), menor NVPO i millor satisfacció del pacient permetrà millors resultats en quants a:

- a. Menor cornificació de dolor postquirúrgic.
- b. Menor recurrència tumoral.
- c. Reducció de despesa sanitària (menys reingressos, menor estància hospitalària, menor consum farmacològic i altres recursos assistencials).

OBJETIU DEL TREBALL

Descriure les característiques i els primers resultats d'una nova guia clínica aplicada pel Servei d'Anestesiologia del Consorci Sanitari Integral (CSI) basada en el BPVT, i que s'inclou dins la trajectòria per a la cirurgia de mama. Aquesta trajectòria, així com la nostra guia aplicada a l'anestesiòleg, busca homogeneïtzar els processos assistencials del pacients tributaris a cirurgia de mama amb i sense ingrés amb l'objectiu d'augmentar l'eficiència, disminuir errors a través de la protocol·lització i millorar la satisfacció percebuda pels usuaris, i també la de tots els facultatius que intervenen en el circuit.

Donar a conèixer els resultats d'aquesta guia clínica en termes de resultats clínics de pacients que s'intervenien de cirurgia oncològica de mama tributaris al circuit ambulatori i també els que ingressin. S'obtindran els resultats en el control del dolor, NVPO i presència de complicacions o altres incidències, sobretot aquelles que hagin alterat la previsió normal del pacient dins el circuit en la Unitat de Cirurgia Sense Ingrés (UCSI).

MATERIAL I MÈTODES

1. Visita preanestèsica

Es realitza en el marc de la consulta anestèsica preoperatoria. Els objectius són:

- a) Obtenir la H^a clínica, anamnesi i proves complementàries
- b) Objectivar el risc anestèsic i quirúrgic.
- c) Establir el pla anestèsic específic segons les característiques del pacient.
- d) Fer entendre al pacient tota la informació sobre les característiques de la cirurgia i anestèsia, així com els riscos del procediment i les especificitats del circuit ambulatori. Com a particularitat de la guia, s'explica fonamentalment les característiques del BPVT, incloent les contraindicacions i complicacions.
- e) Extendre, explicar i signar el Consentiment Informat d'Anestèsia, on específicament s'informa sobre el BPVT.

2. Intraoperatori

a. Preanestèsia

Premedicació amb midazolam 0,05 mg/kg.

b. BPV TORÀCIC

Es realitza prèviament monitorització estàndard (electrocardiograma, pulsioximetria i pressió arterial no invasiva) i amb ulleres nassals a 2 litres/minut. Es col·loca el pacient en decúbit contra lateral a la zona quirúrgica i s'administra perfusió endovenosa de remifentanil a 0,05 mcg/kg/min durant la realització del bloqueig.

L'objectiu d'aquesta fase és la punció única ecoguiada amb sonda plana (12 Mhz) a l'espai paravertebral toràcic (als nivells T3 o T4) amb agulla 22G punta de llapis on s'injecta bupivacaïna 0,5% amb un volum de 0,3ml/kg.

Després de la desinfecció cutània amb clorhexidina, la sonda ecogràfica s'aplica perpendicularment a l'eix del raquis per buscar centrar-se en l'apòfisi transversa de la vèrtebra corresponent (Veure Figura 5).

Posteriorment, la sonda es mobilitza lleument en direcció cranial o caudal en busca de l'espai intercostal que deixarà una espai triangular configurat per tres zones; medialment per l'apòfisi transversa, posterolateralment per la pleura i el pulmó, i amb marge superior format pel lligament costotransvers i múscul intercostal.

L'espai paravertebral s'aborda lateralment realitzant una punció "in plane", és a dir, l'agulla en paral·lel a la sonda ecogràfica permetent controlar la punta i la trajectòria en profunditat en tot moment. (Figura 6).

Es busca introduir la punta en aquest triangle especificat anteriorment, que es confirmarà amb la visualització de l'entrada d'anestèsic local que s'acompanya del moviment anterior de la pleura. (Figura 7).

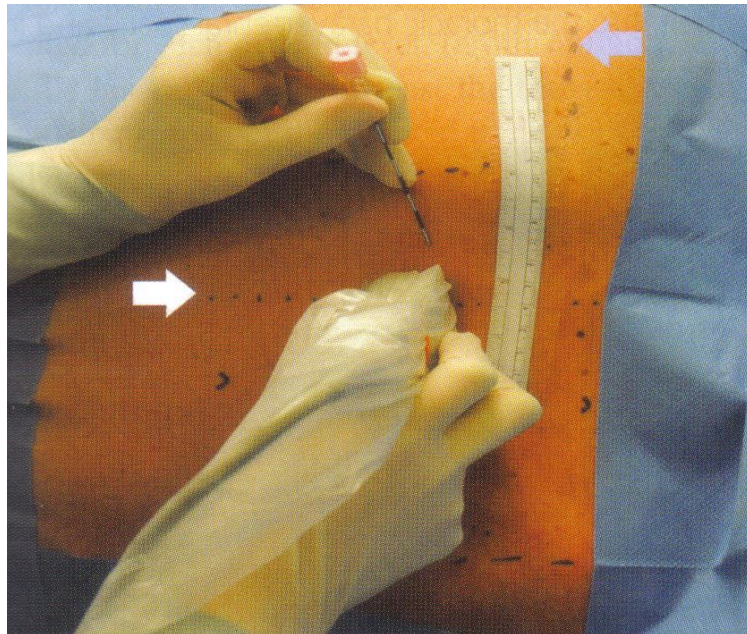


Figura 5. Col·locació de la sonda ecogràfica transversal a l'eix axial de la columna al nivell toràcic desitjat i abordatge inicial de la punta de l'agulla.

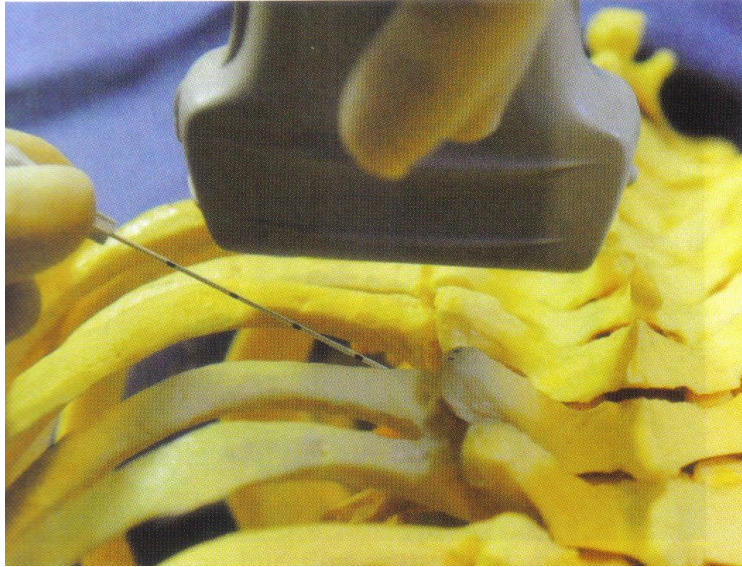


Figura 6. Progressió de l'agulla "in-plane" fins a l'espai paravertebral virtual.

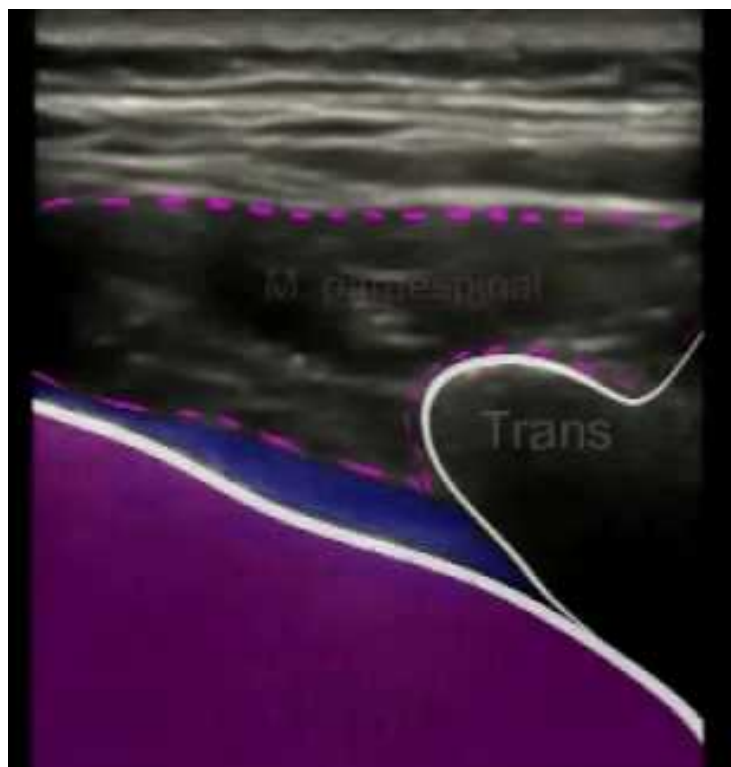


Figura 7. Sonografia de l'espai paravertebral (en blau) contigu a l'apòfisi transversa a nivell medial i que reposa sobre la pleura i el pulmó (en violeta) a nivell anterolateral.

c. Manteniment anestèsic

Es realitzarà la cirurgia sota perfusió de remifentanil amb dosis entre 0,05 a 0,1 mcg/kg/min, segons necessitat. En cas de bloqueig deficient o insuficient es procedirà a realitzar una anestèsia total intravenosa amb propofol i remifentanil.

La seroteràpia durant la intervenció serà de 4 o 6ml/kg/h en tumorectomies o mastectomies, respectivament. 15 minuts abans de la finalització s'administrarà ondasetron 4mg i dexketoprofè 50mg endovenosos.

d. Despertar

Al despertar i prèvia descarrega del pacient a la uniat de despertar s'interrogarà sobre el dolor mitjançant Escala Visual Analògica (EVA) i la presència de NVPO.

3. Postoperatori

a. Reanimació

Control i monitorització segons protocol habitual de cirurgia ambulatoria.

S'administrarà per l'analgèsia paracetamol 1g endovenós i, de rescat si calgués, metamizol 2g. S'administrarà pel tractament de NVPO 1mg d'haloperidol endovenós, i en cas de ser insuficient, rescat amb propofol 2mg.

S'interrogarà i es registraran els requeriments habituals i de rescat d'analgèsics i dels antiemètics. S'obtindrà l'EVA i les NVPO prèvia alta de la unitat.

b. Domicili

El tractament domiciliari pels pacients amb cirurgia de tumorectomia de mama (via oral):

- Dexketoprofè 25mg/8h + pantoprazol 40mg/24h.
- Paracetamol 1g/8h (de rescat)
- Diazepam 5-10mg/nit (si precisa).

c. Ingrés hospitalari

Per a cirurgia de mastectomia amb o sense limfadenectomia, o els pacients que no compleixen criteris d'alta domiciliària, tindran la següent pauta (via oral):

- Dexketoprofè 25mg/8h + Paracetamol 1g/8h + pantoprazol 40mg/24h.
- Metamizol 2g (de rescat)
- Diazepam 5-10mg/nit (si precisa).
- Primperan 10mg/ondansetron 4mg (si NVPO)

4. 24 hores postoperatori

Tant si el pacient ha ingressat com si es troba al domicili (via telefònica) es registraran les següents dades:

- a. Dolor (EVA)
- b. NVPO
- c. Necessitat de rescats

RESULTATS

Es van reclutar 43 pacients entre els mesos d'octubre del 2011 i el maig del 2013. Tots els 43 han seguit la nova trajectòria de la cirurgia de mama i no hi ha hagut en cap cas cap incidència amb el circuit que hagi obligat a retirar-se de la sèrie dels pacients que es presenten a continuació.

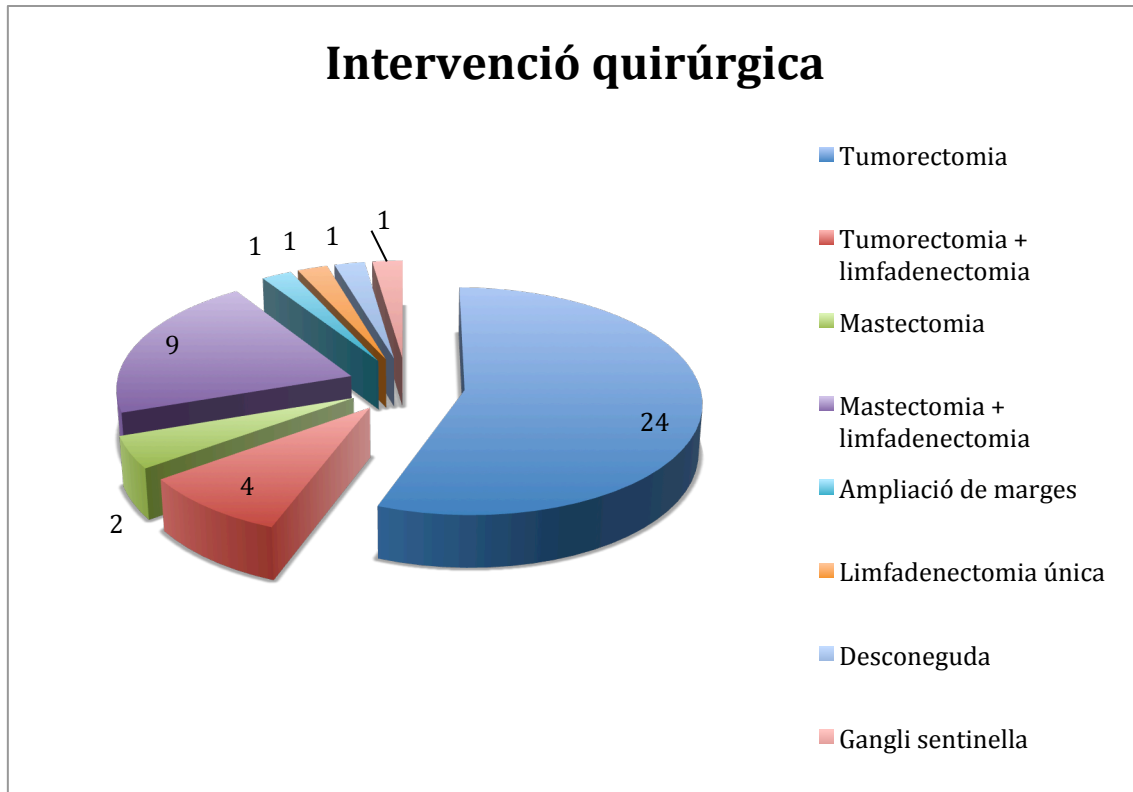
1. Epidemiologia

Els 43 pacients de la sèrie eren dones (100%). L'edat mitja del les pacients era de $61,4 \pm 14,5$ (rang 26 a 84).

2. Tipus de cirurgia

La cirurgia més freqüent fou la tumorectomia (28) de les quals, 4 van anar amb limfadenectomia. 11 dels casos eren mastectomia -9 d'elles amb limfadenectomia i després hi havia un conjunt de pacients amb altres tipus de cirurgia en relació amb el càncer de mama: ampliació de marges, limfadenectomia única, gangli sentinella, i una no registrada (cadascuna amb un únic cas de representació).

La duració de les cirurgies ha sigut de $83,96 \pm 33$ minuts de mitja, amb un rang entre 20 minuts, la més curta i 180 minuts, la més llarga.



En 3 casos (7%) la cirurgia es va complementar amb tècniques reconstructives de mama. 7 de les pacients, van ser tributàries prèvia cirurgia de neoadjuvència (6 d'elles mitjançant quimioteràpia, i l'altre cas mitjançant hormonoteràpia). A continuació es pot observar la relació de la neoadjuvència amb la cirurgia realitzada posteriorment.

3. Mesures antropomètriques

El pes mig dels pacients és de $67,9 \pm 13,6$ kg i la talla de $1,56 \pm 6,1$ metres. A destacar que el IMC de les pacients situa la mostra amb perfil mig de sobrepès (IMC mig de 27,8).

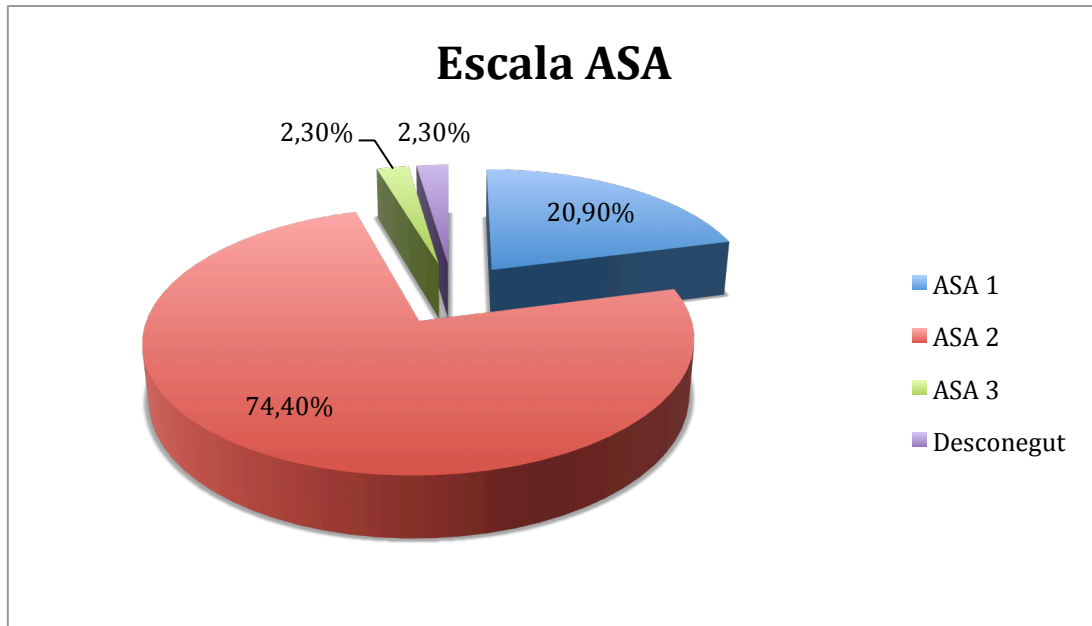
Tipus de cirurgia	Neoadjuvència	No neoadjuvència	Total*
Tumorectomia	0	24	24
Tumorectomia + limfadenectomia	2	2	4
Mastectomia	0	2	2
Mastectomia + limfadenectomia	4	5	9
Ampliació marges	0	1	1
Limfadenectomia	0	1	1
Gangli sentinella	1	0	0

*En dos pacients no es va registrar la neoadjuvència (valor missing).

	Pes (kg)	Talla (cm)	Índex Massa Corporal (kg/cm2)
Mean	67,97	156,24	27,7706
Std. Deviation	13,578	6,057	5,77696
Minimum	46	140	17,97
Maximum	98	168	42,22

4. Escala de risc ASA

La majoria de pacients (74%) de les pacients eren ASA 2.



5. Bloqueig paravertebral toràcic

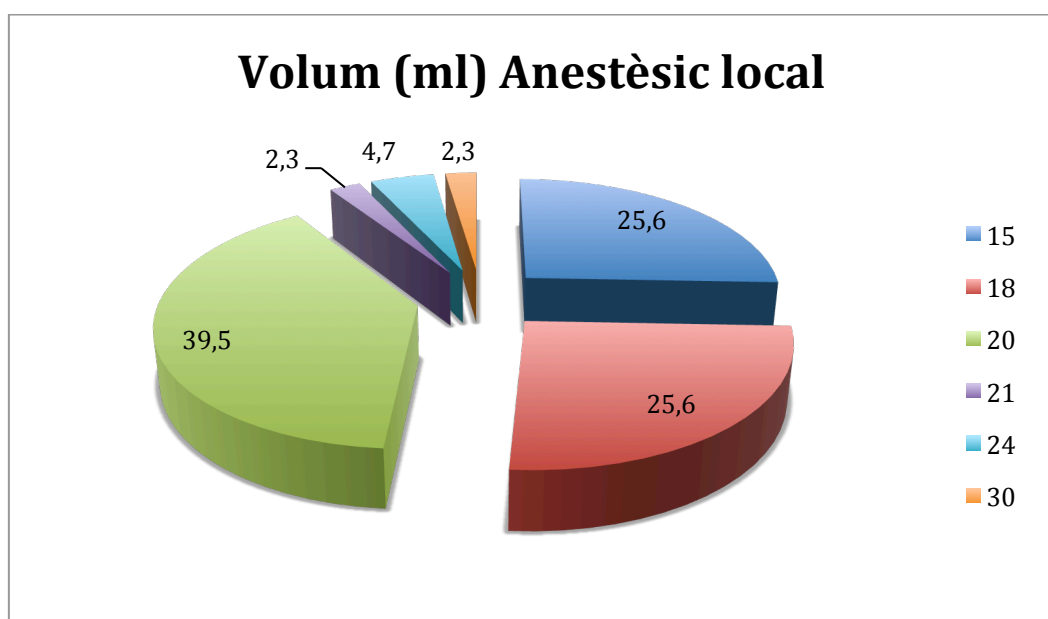
Es va poder realitzar el bloqueig en totes les pacients. Només en 1 cas es va reportar una complicació en forma d'absorció vascular d'anestèsic local, probablement en relació amb mala ubicació fora de l'espai paravertebral de la punta de l'agulla en el moment de la infiltració.

En la resta dels casos (97,7%), el BPVT es va realitzar sense incidències, amb bona visió ecogràfica i amb una eficàcia anestèsica òptima en tots els casos, ja que no es va requerir realitzar anestèsia general en cap de les pacients. Les dosis de propofol i remifentanil que s'han utilitzat en les pacients han sigut com a coadjuvants sistèmics de l'anestèsia locoregional amb l'objectiu de realitzar sedació i confort de la pacient.

Aquesta eficàcia queda reflectida amb les dosis mitges d'anestèsics endovenosos utilitzats en la cirurgia: $413,8 \pm 405,9$ mg de propofol i $614,4 \pm 443,1$ mcg de remifentanil.

El BPVT s'ha realitzat majoritàriament (39 pacients) en un únic espai paravertebral, i quasi d'igual manera a nivells toràcic 3 o 4. Concretament, en 20 pacients a nivell T3 i en 19 pacients, a T4. La resta dels casos, 4, s'ha realitzat una punció a doble nivell, i concretament en tots ells en els nivells toràcics segon i quart. Malgrat, haver realitzat en alguns casos la infiltració en dos espais paravertebral diferents s'ha mantingut la mateixa dosis que en les puncions úniques (0,3 ml/kg).

Respectant justament el protocol, el volum mig administrat en cada pacient sigut de $18,65 \pm 2,9$ ml d'anestèsic local (en tots els casos bupivacaïna 0,5%), amb un rang que oscil·la entre 15 i 30 ml.



6. Nàusees i vòmits postoperatoris (NVPO)

Es van registrar la presència de NVPO a la unitat de reanimació en el postoperatori precoç i també les NVPO a les 24 hores (tant a domicili com en les pacients ingressades). Cap de les pacients registrades (42 a la REA i 41 a les 24h) han manifestat haver patit NVPO, per tant, un 0% de les pacients ha patit cap episodi de nàusees ni vòmits en el postoperatori.

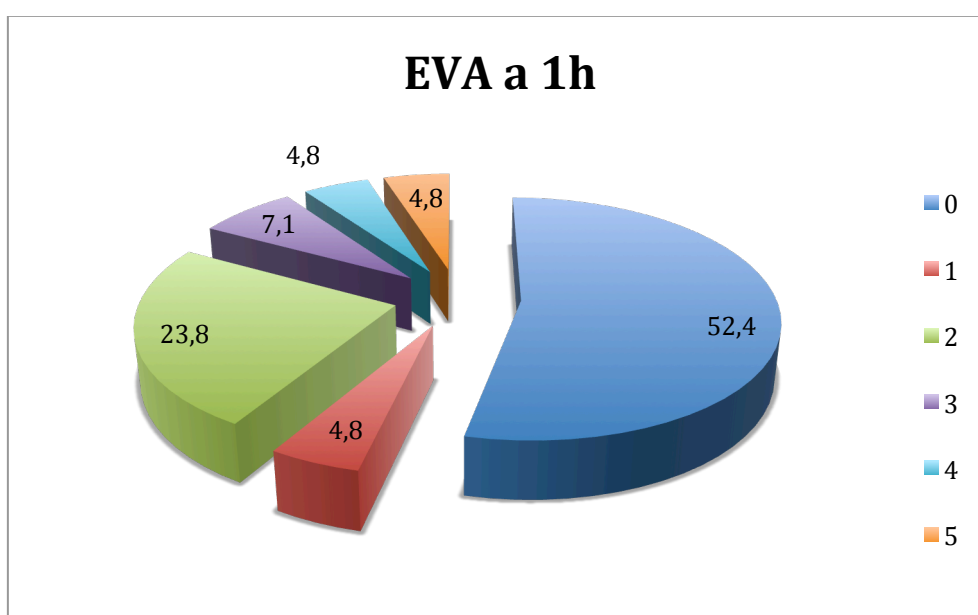
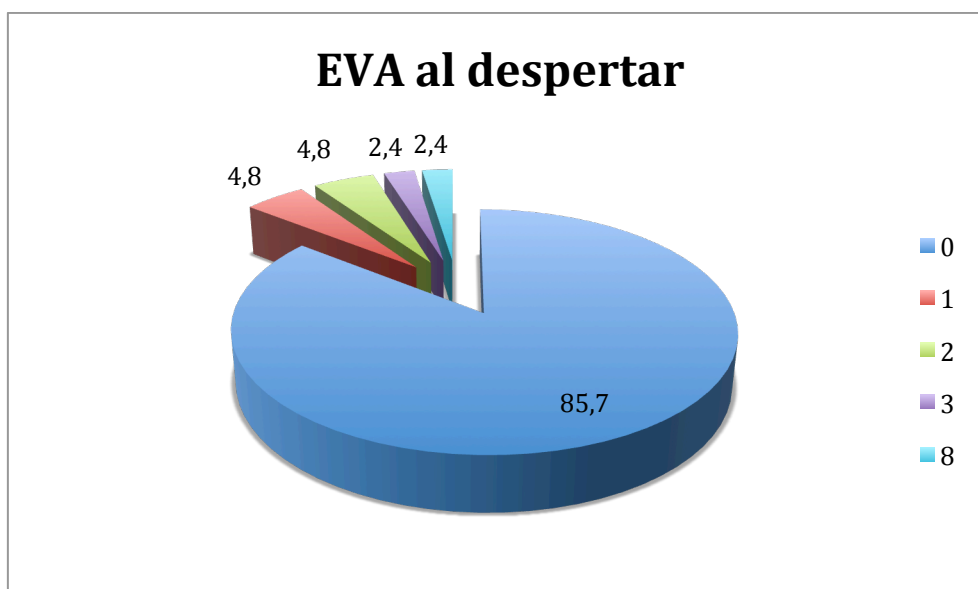
7. Dolor postoperatori

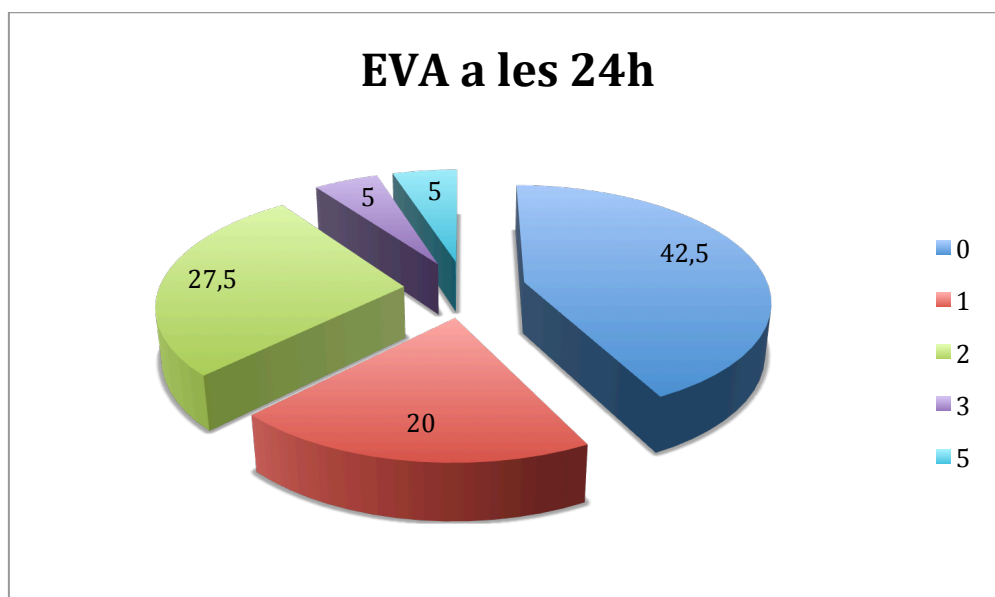
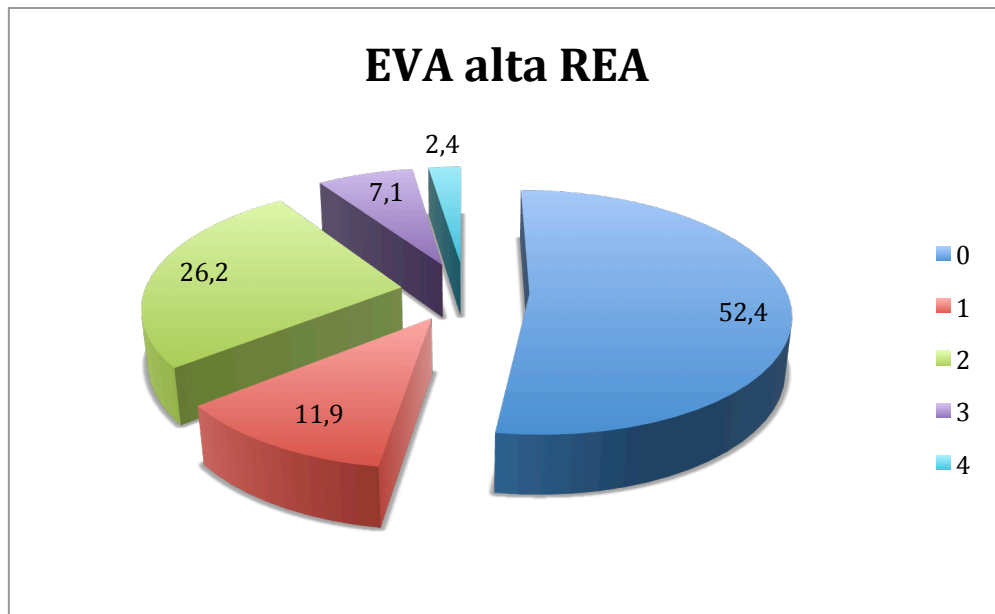
Els resultats en termes de dolor en totes les fases del postoperatori registrades són també molt satisfactoris. La gran majoria dels pacients no experimenta dolor o en un percentatge molt baix en qualsevol moment del postoperatori.

Aquest fet queda ben resumit en la taula següent que mostra la mitja d'EVA registrada en els diferents estadis postoperatoris on es pot veure que mai supera l'EVA de 1,3.

	EVA al despertar	EVA a la 1a hora	EVA a l'alta de reanimació	EVA a les 24h postoperatories
N Valid	42	42	42	40
Missing	1	1	1	3
Mean	,40	1,31	,95	1,15
Std. Deviation	1,363	1,675	1,147	1,312
Minimum	0	0	0	0
Maximum	8	6	4	5

És de remarcar la baixa incidència de dolor que s'observa en els pacients. Fins un 85,7% de les pacients no presenta dolor en el moment de despertar i sortida del quiròfan (EVA=0), un 80% no presentava EVA superior a 2 durant la primera hora del postoperatori i més d'un 90% era donada d'alta de la unitat de Reanimació amb un EVA no superior a 2. Aquesta evidència segueix confirmant-se a les 24 hores, on el 90% segueix tenint un EVA no superior a 2, essent de 0 en un 42,5% de les pacients.





Aquests resultats queden reforçats per les dades obtingudes dels requeriments analgèsics en el postoperatori. Cap de les pacients ha requerit rescat amb opioides. Tan sols, s'han utilitzat AINEs segons estipulat en el protocol i els han utilitzat únicament el 35,7% dels pacients en la unitat de reanimació i el 19,5% durant les primeres 24h postoperatories.

És a dir, que la majoria de pacients han rebut en el seu domicili únicament pauta de 25mg de dexketoprofè via oral i els que han restat ingressats, dexketoprofè + paracetamol 1g.

Més enllà de les dades simplement descriptives sobre les escales de dolor, hem realitzat una petita recerca específica sobre aquelles malaltes que han patit més dolor amb la finalitat únicament de ser curiosos i poder establir futures hipòtesis. Hem establert un subgrup dins els nostres pacients, que són aquells que han patit en algun moment del postoperatori dolor considerat com a moderat (EVA 3 o major).

Cal observar que s'han descartat 3 pacients en què en algun moment del postoperatori ha mancat el registre d'EVA. Primerament, i com a fet destacat, és que tan sols un terç dels pacients han patit en algun moment un EVA d'almenys 3 (i com hem vist anteriorment la majoria són EVA de 3),

Malgrat no es poden extreure conclusions amb validesa estadística pel tipus de disseny i la baixa mostra, les nostres dades ens indiquen que no hi ha relació de que aquest desenvolupament de dolor tingui relació amb l'ASA, l'edat, les característiques antropomètriques ni les dosis utilitzades d'anestèsics o opioides sistèmics durant la intervenció.

En quant a la intervenció quirúrgica és important apuntar que tampoc s'observen diferències segons el tipus de cirurgia, doncs les pacients operades de mastectomia o aquelles que han tingut abordatge axil·lar per realitzar el gangli sentinella no presenten més dolor. Tampoc la limfadenectomia s'ha relacionat amb una major incidència de dolor postoperatori.

Com a fet destacable, si que voldríem apuntar algunes dades on es veuen trets diferencials entre el grup que ha tingut més dolor. Aquest el podem relacionar amb les que han tingut una cirurgia més llarga i la neoadjuvència sembla que es pugui comportar com un factor protector. També han manifestat major incidència de dolor aquelles pacients sotmeses al BPVT a nivell T3 que no pas a nivell T4.

8. Altres dades

Queden fora d'aquest treball les dades que s'estan obtenint i registrant sobre la presència de dolor crònic. És d'imaginar que caldrà un altre tipus de disseny d'estudi per establir millor possibles interaccions en quant al nou circuit basat en el BPVT en relació a una possible reducció de la incidència de dolor crònic postoperatori en la cirurgia de mama. També serà motiu d'estudis posteriors i recopilació de noves dades en un futur en quant al pronòstic de les pacients que s'han sotmès a la cirurgia i la incidència que hagi pogut tenir la nostra actuació envers uns millors resultats en quant a recidiva tumoral i metàstasi.

DISCUSSIÓ

Aquests són els primers resultats d'una nova guia clínica instaurada pels pacients sotmesos a cirurgia de la mama. A banda, d'implicar molts professionals en un circuit que obliga l'esforç i el canvi de mentalitat envers circuits i filosofies més modernes dedicades principalment a l'eficiència, és just indicar que la pedra angular d'aquest protocol i el canvi real en la forma de treballar gira entorn al servei d'anestesiologia i a l'aplicació del bloqueig paravertebral.

Certament, la pacient sotmesa a cirurgia de la mama no acostuma a ser un pacient de risc, no solen haver-hi incidències en la rutina del perioperatori i els resultats han sigut sempre satisfactoris. Però, el fet de tracta-se de una malaltia tant prevalent, en un sistema sanitari que degut a la reducció assistencial ha de bolcar-se especialment en la cirurgia oncològica, i la constatació de que el postoperatori d'aquets pacients era potencialment millorable, ens ha estimulat en adequar els avenços i les idees rejuvenides (com el cas del BPVT) a la necessitat actual.

S'ha escollit un model basat en guanyar experiència a través dels casos que hem acumulat i que presentem aquí de cara a establir una forma de treballar òptima i també per reconduir la idea per dissenyar estudis que ens permetin extreure conclusions amb potència estadística.

Malgrat doncs aquesta limitació, poden dir igualment que els resultats obtinguts sobrepassen les nostres expectatives, i ho demostra el fet que el que va començar com un desig és avui una forma de treballar ben establerta i amb molts adeptes i simpatitzants.

El BPVT ecoguiat ens ha donat la seguretat i la confiança per ser per nosaltres d'obligat compliment davant qualsevol cirurgia de mama. Hem vist que, amb una corba d'aprenentatge no massa complexa es pot realitzar la tècnica de forma eficaç. Tots els pacients de la sèrie han tingut un bloqueig exitós que ha permès realitzar la cirurgia com a tècnica anestèsica única.

Tan sols s'ha presentant una complicació en forma d'absorció vascular d'anestèsic local amb una bona resolució final i que representa el 2,3% dels casos (molt d'acord amb la literatura). En tot cas, amb el guany d'experiència dia a dia i amb la milloria dels materials i softwares dels ecògrafs és d'esperar que aquesta incidència pugui decreixer.

Els resultats postoperatoris han sigut evidents. Els baixos nivells de dolor manifestats pels pacients, des del postoperatori immediat fins a les 24 hores, demostren l'alta eficàcia del BPVT per a la cirurgia de mama, incloent l'extensió quirúrgica a la zona axil·lar quan és necessari. És per nosaltres un èxit denotar que molts dels pacients inclús refereixen no haver tingut dolor en cap moment del postoperatori.

També, no menys transcendent ha sigut l'absència total de NVPO. Cap pacient ha referit en cap moment haver patit nàusees o vòmits durant el postoperatori. Això va lligat al bon control àlgic, el no consum d'opioides de rescat i a l'estratègia multimodal d'antiemètics.

Els anestesiològs sovint pensem que una vegada dissipats els efectes immediats de les drogues, l'organisme retorna a l'estat preanestèsic sense seqüeles a llarg termini. Però com hem vist en la revisió bibliogràfica, i malgrat no ser l'objectiu principal d'aquesta sèrie de casos, el rol que juga l'anestèsia i la seva relació amb la immunitat del pacient oncològic pot ser realment molt important. Malgrat que l'evidència és controvertida i poc concloent, no podem ignorar aquesta possibilitat, la nostra contribució a reduir el risc de recurrència tumoral. Per tant, una solució òbvia serà l'ús quan sigui possible d'anestèsia locoregional, factible i amb bons resultats mitjançant el BPVT en el cas de la cirurgia de la mama, a fi i efecte d'evitar l'anestèsia general i reduir l'ús d'altres concentracions de mòrfics.

És per això, que segur serà un objectiu prioritari intentar dilucidar si aquests pacients, inclosos en aquest estudi, presenten característiques pronòstiques i trets diferencials en quant a recidiva tumoral, en comparació amb altres que no hagin estat sotmesos a bloqueig toràcic. Els nostres esforços es detindran a comparar aquesta cohort amb pacients sotmesos a cirurgia de mama sota anestèsia general, mitjançant una revisió retrospectiva.

Les limitacions d'aquest estudi són òbvies, la majoria derivades del tipus de disseny que s'ha presentat. Queda clar que en una sèrie de casos com les que es presenta no es poden extreure conclusions de tipus inferencial, sinó que l'objectiu que s'ha buscat és elaborar una guia clínica, un full de ruta, una nova forma de treballar i, a través de l'experiència que ens proporcioni, consolidar el mètode en forma de protocol·lització i com a punt de partida d'hipòtesis que puguin ser vàlides per una investigació.

CONCLUSIONS

El BPV toràcic ha demostrat ser una tècnica simple en mans expertes, amb mínimes contraindicacions i associada a molt baixa incidència de complicacions. El bloqueig somàtic i simpàtic que produeix és adequat pel maneig anestèsic en pacients sotmesos a cirurgia de mama, que poden assumir la cirurgia amb garanties sense necessitat d'anestèsia general.

La nostra experiència indica que, en comparació amb els pacients que reben anestèsia general i segons les dades extretes de la bibliografia, els pacients amb cirurgia de mama realitzada mitjançant BPVT experimenten menys dolor postoperatori, requereixen menor nombre de rescats analgèsics, presenten menys nàusees i vòmits postoperatoris (NVPO). Encara que no s'ha registrat, la nostra experiència indica que tendeixen a mobilitzar-se abans i són donats d'alta més precoçment de les unitats de recuperació postanestèsica i de l'hospital.

El BPVT és pot realitzar amb èxit i amb mínimes complicacions en pacients sotmesos a cirurgia de mama. En la totalitat dels casos, el BPVT ha ofert una adequada anestèsia per a l'agressió quirúrgica sobre la mama i també de l'axil·la, com ho demostra el fet que en cap cas ha calgut reconvertir a l'anestèsia general.

L'eficàcia i seguretat del BPVT pel tractament quirúrgic del càncer de mama permet situar-nos en la idea que aquesta tècnica ha de ser considerada com el bloqueig d'elecció per a qualsevol cirurgia unilateral sobre el tòrax o el tronc i passar a ser el "Gold Standard" amb el qual caldria comparar la resta de bloquejos locoregionals.

L'habilitat d'evitar l'hospitalització i realitzar la recuperació al domicili, sense dolor ni nàusees ni vòmits, suavitza l'impacte emocional de la intervenció i redefineix la discapacitat, encoratjant el retorn precoç a l'activitat normal o a la iniciació d'altres tractaments. I aquests principis són més aplicables al tipus de pacient a la qual ens referim, majoritàriament dones joves i altrament sanes. El BPVT pot aconseguir aquesta fita, que queda reflectida amb la consideració de ser vist com un procediment satisfactori i, encara més important, amb entusiasme i gratitud amb la qual els pacients recorden l'experiència quirúrgica i la recuperació.

És per tot això, que el maneig anestesiològic en la cirurgia de mama basat en el bloqueig paravertebral toràcic és, avui en dia, la nostra millor eina per aconseguir uns millors resultats, en termes d'efectivitat analgèsica, alta precoç i, per suposat, confort i satisfacció dels nostres pacients.

BIBLIOGRAFIA

1. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349 (9061):1269-76.
2. Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000; 93 (4):1123-33.
3. Pusch F, Freitag H, Weinstabl C, Obwegeser R, Huber E, Wildling E. Single-injection paravertebral block compared to general anaesthesia in breast surgery. *Anaesthesiol Scand* 1999; 43(7): 770-4.
4. Naja MZ, Ziade MF, Lönnqvist PA. Nerve-stimulator guided paravertebral blockade vs. general anaesthesia for breast surgery: a prospective randomized trial. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20 (11): 897-903.
5. Najarian MM, Johnson JM, Landercasper J, Havlik P, Lambert PJ, McCarthy D. Paravertebral block: an alternative to general anesthesia in breast cancer surgery. [Source](#).
6. Poleshuck EL, Katz J, Andrus CH, Hogan LA, Jung BF, Kulick DI, Dworkin RH. Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study. *J Pain* 2006; 7:626-34.
7. Gärtner R, Jensen MB, Nielsen J, Ewertz M, Kroman N, Kehlet H, Gärtnert R. Prevalence of and factors associated with persistent pain following breast cancer surgery. *J Am Med Assoc* 2009; 302:1985-92.
8. Gan TJ, Meyer T, Apfel CC, Chung F, Davis PJ, Eubanks S, Kovac A, Philip BK, Sessler DI, Temo J, Tramèr MR, Watcha M; Department of Anesthesiology, Duke University Medical Center. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting.. *Anesth Analg* 2003; 97 (1): 62-71.
9. Pavlin DJ, Rapp SE, Polissar NL, Malmgren JA, Koerschgen M, Keyes H. Factors affecting discharge time in adult outpatients. *Anesth Analg* 1998; 87(4): 816-26.
10. Sinclair DR, Chung F, Mezei G. Can postoperative nausea and vomiting be predicted? *Anesthesiology* 1999;91:109-18.

11. Jaffe SM, Campbell P, Bellman M, Baildam A. Postoperative nausea and vomiting in women following breast surgery: an audit. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17:261-4.
12. Dolin SJ, Cashman JN. Tolerability of acute postoperative pain management: nausea, vomiting, sedation, pruritus, and urinary retention. Evidence from published data. *Br J Anaesth* 2005; 95(5): 584-91.
13. Karanikolas M, Swarm RA. Current trends in perioperative pain management. *Anesthesiol Clin North Am* 2000; 18:575-99.
14. Wu CL, Cohen SR, Richman JM, Rowlingson AJ, Courpas GE, Cheung K, Lin EE, Liu SS. Efficacy of postoperative patient-controlled and continuous infusion epidural analgesia versus intravenous patient-controlled analgesia with opioids: a meta-analysis. *Anesthesiology* 2005; 103 (5): 1079-88.
15. Eason MJ, Wyatt R. Paravertebral thoracic block-a reappraisal. *Anaesthesia* 1979; 34:638-42.
16. Cheema SP, Ilsley D, Richardson J, Sabanathan S. A thermographic study of paravertebral analgesia. *Anaesthesia* 1995; 50: 118-21.
17. Gilbert J, Hultman J. Thoracic paravertebral block: a method of pain control. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33:142-5.
18. Matthews PJ, Govenden V. Comparison of continuous paravertebral and extradural infusions of bupivacaine for pain relief after thoracotomy. *Br J Anaesth* 1989; 62:204-5
19. Richardson J, Jones J, Atkinson R. Richardson J. The effect of thoracic paravertebral blockade on intercostal somatosensory evoked potentials. *Anesth Analg* 1998; 87:373-6.
20. Coveney E, Weltz CR, Greengrass R, Iglehart JD, Leight GS, Steele SM, Lysterly HK. Use of paravertebral block anesthesia in the surgical management of breast cancer: experience in 156 cases. *Ann Surg* 1998; 227:496-501

21. Purcell-Jones G, Pither CE, Justins DM. Paravertebral somatic nerve block: a clinical, radiographic, and computed tomographic study in chronic pain patients. *Anesth Analg* 1989; 68:32-9
22. Conacher ID. Resin injection of thoracic paravertebral space. *Br J Anaesth* 1988; 61:657-61.
23. Thavaneswaran P, Rudkin GE, Cooter RD, Moyes DG, Perera CL, Maddern GJ. Brief reports: paravertebral block for anesthesia: a systematic review. *Anesth Analg* 2010.
24. Weltz CR, Greengrass RA, Lysterly HK. Ambulatory surgical management of breast carcinoma using paravertebral block. *Ann Surg.* 1995 Jul;222(1):19-26.
25. Klein SM, Bergh A, Steele SM, Georgiade GS, Greengrass RA. Thoracic paravertebral block for breast surgery. *Anesth Analg.* 2000 Jun;90(6):1402-5.
26. Terheggen MA, Wille F, Borel Rinkes IH, Ionescu TI, Knape JT. Paravertebral blockade for minor breast surgery. *Anesth Analg.* 2002 Feb;94(2):355-9.
27. Buggy DJ, Kerin MJ. Paravertebral analgesia with levobupivacaine increases postoperative flap tissue oxygen tension after immediate latissimus dorsi breast reconstruction compared with intravenous opioid analgesia. *Anesthesiology.* 2004 Feb;100(2):375-80.
28. Kairaluoma PM, Bachmann MS, Korpinen AK, Rosenberg PH, Pere PJ. Single-injection paravertebral block before general anesthesia enhances analgesia after breast cancer surgery with and without associated lymph node biopsy. *Anesth Analg.* 2004 Dec;99(6):1837-43.
29. Dabbagh A, Elyasi H. The role of paravertebral block in decreasing postoperative pain in elective breast surgeries. *Med Sci Monit.* 2007 Oct;13(10):CR464-7.
30. Hadzic A, Kerimoglu B, Loreio D, Karaca PE, Claudio RE, Yufa M, Wedderburn R, Santos AC, Thys DM. Paravertebral blocks provide superior same-day recovery over general anesthesia for patients undergoing inguinal hernia repair. *Anesth Analg.* 2006 Apr;102(4):1076-81.

31. Jung BF, Ahrendt GM, Oaklander AL, Dworkin RH. Neuropathic pain following breast cancer surgery: *Pain*. 2003 Jul;104(1-2):1-13.
32. Tasmuth T, Kataja M, Blomqvist C, von Smitten K, Kalso E. Treatment-related factors predisposing to chronic pain in patients with breast cancer--a multivariate approach. *Acta Oncol*. 1997;36(6):625-30.
33. Tasmuth T, Estlanderb AM, Kalso E. Effect of present pain and mood on the memory of past postoperative pain in women treated surgically for breast cancer. *Pain*. 1996 Dec;68(2-3):343-7.
34. Fassoulaki A, Sarantopoulos C, Melemenis A, Hogan Q. EMLA reduces acute and chronic pain after breast surgery for cancer. *Reg Anesth Pain Med*. 2000 Jul-Aug;25(4):350-5.
35. Tasmuth T, von Smitten K, Hietanen P, Kataja M, Kalso E. Pain and other symptoms after different treatment modalities of breast cancer. *Ann Oncol*. 1995 May;6(5):453-9.
36. Vila H Jr, Liu J, Kavasmaneck D. Paravertebral block: new benefits from an old procedure. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2007 Aug;20(4):316-8.
37. Griffin J, Nicholls B. Ultrasound in regional anaesthesia. *Anaesthesia*. 2010 Apr;65 Suppl 1:1-12.
38. Hara K, Sakura S, Nomura T, Saito Y. Ultrasound guided thoracic paravertebral block in breast surgery. *Anaesthesia*. 2009 Feb;64(2):223-5.
39. Luyet C, Herrmann G, Ross S, Vogt A, Greif R, Moriggl B, Eichenberger U. Ultrasound-guided thoracic paravertebral puncture and placement of catheters in human cadavers: where do catheters go? *Br J Anaesth*. 2011 Feb;106(2):246-54.
40. Cowie B, McGlade D, Ivanusic J, Barrington MJ. Ultrasound-guided thoracic paravertebral blockade: a cadaveric study. *Anesth Analg*. 2010 Jun 1;110(6):1735-9.

41. Marhofer P, Kettner SC, Hajbok L, Dubsky P, Fleischmann E. Lateral ultrasound-guided paravertebral blockade: an anatomical-based description of a new technique. *Br J Anaesth*. 2010 Oct;105(4):526-32.
42. O Riain SC, Donnell BO, Cuffe T, Harmon DC, Fraher JP, Shorten G. Thoracic paravertebral block using real-time ultrasound guidance. *Anesth Analg*. 2010 Jan 1;110(1):248-51
43. Lönnqvist PA, MacKenzie J, Soni AK, Conacher ID. *Anaesthesia*. 1995 Sep;50(9):813-5.
44. Luyet C, Eichenberger U, Greif R, Vogt A, Szücs Farkas Z, Moriggl B. Ultrasound-guided paravertebral puncture and placement of catheters in human cadavers: an imaging study. *Br J Anaesth*. 2009 Apr;102(4):534-9.
45. Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors. *J Clin Invest*. 2007 May;117(5):1137-46.
46. Denis MG, Lipart C, Leborgne J, LeHur PA, Galmiche JP, Denis M, Ruud E, Truchaud A, Lustenberger P. Detection of disseminated tumor cells in peripheral blood of colorectal cancer patients. *Int J Cancer*. 1997 Oct 21;74(5):540-4.
47. Wong IH, Lau WY, Leung T, Yeo W, Johnson PJ. Hematogenous dissemination of hepatocytes and tumor cells after surgical resection of hepatocellular carcinoma: a quantitative analysis. *Clin Cancer Res*. 1999 Dec;5(12):4021-7.
48. Bar-Yosef S, Melamed R, Page GG, Shakhar G, Shakhar K, Ben-Eliyahu S. Attenuation of the tumor-promoting effect of surgery by spinal blockade in rats. *Anesthesiology*. 2001 Jun;94(6):1066-73.
49. O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, Fukai N, Vasios G, Lane WS, Flynn E, Birkhead JR, Olsen BR, Folkman J. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell*. 1997 Jan 24;88(2):277-85.
50. Zetter BR. Angiogenesis and tumor metastasis. *Annu Rev Med*. 1998;49:407-24.

51. Antoni MH, Lutgendorf SK, Cole SW, Dhabhar FS, Sephton SE, McDonald PG, Stefanek M, Sood AK. The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2006 Mar;6(3):240-8.
52. Shakh G, Ben-Eliyahu S, Shaktar G. *Ann Surg Oncol* 10:972-92]. Potential prophylactic measures against postoperative immunosuppression: could they reduce recurrence rates in oncological patients? *Ann Surg Oncol*. 2003 Oct;10(8):972-92.
53. Brand JM, Kirchner H, Poppe C, Schmucker P. The effects of general anesthesia on human peripheral immune cell distribution and cytokine production. *Clin Immunol Immunopathol*. 1997 May;83(2):190-4.
54. Sacerdote P, Bianchi M, Gaspani L, Manfredi B, Maucione A, Terno G, Ammatuna M, Panerai AE. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients. *Anesth Analg*. 2000 Jun;90(6):1411-4.
55. Kurosawa S, Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J Anesth*. 2008;22(3):263-77
56. Beilin B, Shavit Y, Hart J, Mordashov B, Cohn S, Notti I, Bessler H. Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period. *Anesth Analg*. 1996 Mar;82(3):492-7.
57. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, Schwartz R, Law PY, Yee D, Hebbel RP. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res*. 2002 Aug 1;62(15):4491-8.
58. Deegan CA, Murray D, Doran P, Moriarty DC, Sessler DI, Mascha E, Kavanagh BP, Buggy DJ. Anesthetic technique and the cytokine and matrix metalloproteinase response to primary breast cancer surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 2010 Nov-Dec;35(6):490-5
59. Ben-Eliyahu S. The price of anticancer intervention. Does surgery promote metastasis? *Lancet Oncol*. 2002 Sep;3(9):578-9.

60. Page GG, Blakely WP, Ben-Eliyahu S. Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats. *Pain*. 2001 Feb 1;90(1-2):191-9.
61. Exadaktylos AK, Buggy DJ, Moriarty DC, Mascha E, Sessler DI. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? *Anesthesiology*. 2006 Oct;105(4):660-4.
62. Gottschalk A, Sharma S, Ford J, Durieux ME, Tiouririne M. Review article: the role of the perioperative period in recurrence after cancer surgery. *Anesth Analg*. 2010 Jun 1;110(6):1636-43.